

К.М. КУБРАКОВ<sup>1</sup>, В.М. СЕМЕНОВ<sup>1</sup>, И.А. КОВАЛЕВА<sup>2</sup>**БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКВОРА ПРИ АСИНЕТОВАСТЕР  
ГНОЙНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАХ**УО «Витебский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,УЗ «Витебская областная клиническая больница»<sup>2</sup>

Республика Беларусь

**Цель.** Установить роль *Acinetobacter spp.* в развитии гнойных менингоэнцефалитов, оценить уровень бета-лактамазной активности ликвора и провести анализ ее клинической значимости у нейрохирургических пациентов.

**Материал и методы.** Изучены положительные бактериологические анализы ликвора, полученные у 52 пациентов нейрохирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2010-2015 годах с гнойным менингоэнцефалитом (МЭ). Идентификация и чувствительность микроорганизмов выполнена тест-системами на микробиологическом анализаторе АТВ Expression. Для оценки бета-лактамазной активности (БЛА) ликвора использовали тест-систему «Биолактан» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь).

**Результаты.** Из 57 выделенных штаммов 38,60% (95% ДИ: 25,56-51,63) составляла грамположительная флора, 61,40% (95% ДИ: 48,37-74,44) – грамотрицательные микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена родом *Staphylococcus* 21,05%, (95% ДИ: 10,14-31,97) и семейством *Streptococcaceae* 17,54%, (95% ДИ: 7,36-27,73). Грамнегативные бактерии включали: *A. baumannii* 36,84% (95% ДИ: 23,93-49,76), *P. aeruginosa* 12,28% (95% ДИ: 3,49-21,07), *K. pneumonia* 10,53% (95% ДИ: 2,53-18,74) и *Citrobacter* 1,75%.

Медиана БЛА ликвора (n=17) равнялась 41,82% (95% ДИ: 27,22-56,44); min 5,60%, max 78,29%. При *A. baumannii* (n=8) значение БЛА ликвора составило 43,01% (95% ДИ: 17,63%-68,49%). Возбудитель был резистентен в 100% случаев к цефалоспорином III-IV поколения и имипенему, в 83% к меропенему и амикацину, в 66% к офлоксацину и ципрофлоксацину, в 50% к левофлоксацину, к ампициллину/сульбактаму 0% случаев.

**Заключение.** В 61,40% случаев гнойных МЭ в позднем послеоперационном периоде вызывается грамотрицательными возбудителями. Ведущим возбудителем гнойных МЭ является *A. baumannii* (36,84%). Показатель БЛА ликвора с *A. baumannii* выше порогового значения (20%) в два раза и составляет 43,01%. При этом возбудитель проявляет высокую резистентность к цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам, фторхинолонам. Высокие показатели БЛА ликвора являются гарантом резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

**Ключевые слова:** менингоэнцефалит, нейрохирургия, возбудитель, антибиотики, резистентность, бета-лактамазная активность, Биолактан

**Objectives.** To determine the role of *Acinetobacter spp.* in the development of purulent meningoencephalitis, to assess the level of beta-lactamase activity (BLA) of liquor and to analyze its clinical significance in neurosurgical patients.

**Methods.** Positive bacteriological liquor samples obtained from 52 patients with purulent meningoencephalitis of neurosurgery department of ME “Vitebsk Regional Clinical Hospital” in 2010-2015 have been studied. Identification and sensitivity of microorganisms were performed by test systems (ATB Expression Microbiological Culture Analyzer). To assess the beta-lactamase activity (BLA) of liquor the test system “Biolactam” (LTD “Sivital”, the Republic of Belarus) was applied.

**Results.** Gram-positive flora composed 38,60% (95% CI: 25,56-51,63) out of 57 isolated strains, gram-negative microorganisms – 61,40% (95% CI: 48,37-74,44). Gram-positive flora was represented by native *Staphylococcus* 21,05%, (95% CI: 10,14-31,97) and the family *Streptococcaceae* 17,54% (95% CI: 7,36-27,73). The Gram-positive bacteria include *A. baumannii* – 36,84% (95% CI: 23,93-49,76), *P. aeruginosa* – 12,28% (95% CI: 3,49-21,07), *K. pneumonia* – 10 53% (95% CI: 2,53-18,74) and *Citrobacter* – 1,75%.

The median of BLA of liquor (n=17) was equal to 41.82% (95% CI: 27,22-56,44); min 5,60%, max 78,29%. When *A. baumannii* (n=8), the value BLA of liquor was 43,01% (95% CI: 17,63%-68,49%). Pathogen was resistant to the third/fourth-generation cephalosporin and imipenem in 100% of cases; to meropenem and amikacin – in 83% of cases, to ofloxacin and ciprofloxacin – in 66%, to levofloxacin in 50%, to ampicillin/sulbactam in 0% of cases.

**Conclusion.** In the late postoperative period purulent meningoencephalitis is caused by gram-negative pathogens in 61,40% of cases. The common causative agent of purulent meningoencephalitis is considered to be *A. baumannii* (36,84%). The value BLA of liquor with *A. baumannii* (43,01%) is two folds higher than the threshold one (20%). This pathogen reveals high resistance to the third/fourth-generation cephalosporin, carbapenems and fluoroquinolones. High value of BLA of liquor is the guarantor of the pathogen resistance to antibacterial drugs.

**Keywords:** meningoencephalitis, neurosurgery, pathogen, antibiotics, resistance, beta-lactamase activity, Biolactam

### Введение

Одной из серьезных проблем медицины являются внутрибольничные инфекции [1, 2, 3, 4]. На страницах журналов этот вопрос довольно часто обсуждается в связи с возрастающими случаями осложнений после хирургических вмешательств в условиях стационара [3, 5, 6]. Посттравматические и послеоперационные гнойные менингоэнцефалиты (МЭ) являются одними из наиболее тяжелых осложнений [1, 3, 4, 7].

В настоящее время, несмотря на несколько возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов, как возбудителей различных нозокомиальных инфекций, все же штаммы грамотрицательных микроорганизмов с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира [2, 4, 8, 9]. Предрасполагающими факторами развития инфекции в отделениях интенсивной терапии являются тяжелые сопутствующие заболевания, длительная искусственная вентиляция легких, предшествующая антибактериальная терапия [1, 3, 10].

Наиболее актуальными возбудителями нозокомиальных инфекций (кроме ангиогенных и сепсиса) являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОП), к которым относятся *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [4, 6, 8, 11]. Указанные микроорганизмы поддерживают свою жизнеспособность в среде, содержащей антимикробные средства, посредством выработки бета-лактамаз, в том числе и металлобеталактамаз, активацией системы эффлюкса (активного выведения проникшего в клетку препарата), нарушением проницаемости клеточной мембраны [1, 12, 13]. То есть системы жизнеобеспечения микробов разнонаправлены, и дополняют друг друга, что резко увеличивает устойчивость всей клетки в целом.

*Acinetobacter spp.* обычно вызывает госпитальные инфекции у физически ослабленных и тяжелобольных иммунокомпрометированных пациентов [5, 8]. К тому же, согласно данным литературы, в этиологической структуре послеоперационных гнойно-воспалительных процессов в нейрохирургии все больше возрастает значение штаммов именно *Acinetobacter spp.* с высоким уровнем и широким спектром приобретенной устойчивости к антибиотикам [4, 6,

8, 10]. Ассоциированные с этим микроорганизмом МЭ и абсцессы мозга встречаются почти исключительно при нейрохирургических вмешательствах и травмах спинного мозга [1].

МЭ может развиваться остро или иметь постепенное начало. Изменения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при МЭ, вызванном *Acinetobacter spp.*, не отличаются от соответствующих изменений при МЭ другой бактериальной этиологии и представлены плеоцитозом с преобладанием нейтрофилов, увеличением уровня белка, молочной кислоты и незначительным снижением уровня глюкозы [1].

Предполагаемыми факторами риска развития ацинетобактерного МЭ являются: тяжелое коматозное состояние пациента, как до операции, так и после, длительная ИВЛ, сопутствующая иммуносупрессия, наличие цереброспинальной фистулы, наружная вентрикулостомия, нерациональное использование антибактериальных препаратов в нейрохирургических и реанимационных отделениях [1, 9, 10, 11].

*Acinetobacter spp.* является в настоящее время проблемным возбудителем нозокомиальных МЭ, поражающим преимущественно пациентов находящихся в тяжелом состоянии, адаптированным к обитанию в госпитальной среде и обладающим высокой резистентностью к большинству антимикробных препаратов [5, 10, 11].

Остановившись на проблеме резистентности к применяемым в стационарах антибактериальным препаратам, хочется заострить внимание на уровне их устойчивости к препаратам бета-лактаминового ряда, которые в настоящее время первенствуют среди антибиотиков для лечения гнойно-воспалительных явлений в любых органах и систем человека [12, 13]. Однако ограничением применения препаратов этой группы является резистентность к ним микроорганизмов в результате синтеза бактериями бета-лактамаз — бактериальных ферментов, инактивирующих применяемые бета-лактамы антибиотиков путем гидролиза одной из связей бета-лактаминового кольца [12, 13].

В этой ситуации в процессе лечения наряду с детекцией возбудителя и его спектра устойчивости складывается необходимость определения уровня бета-лактамазной активности (БЛА) ликвора, как среды для жизнедеятельности микроорганизмов-возбудителей МЭ. Тест-система «БиоЛактам», предназначена для определения и количественной оценки уровня БЛА, что необходимо для решения вопроса о

целесообразности применения бета-лактамов антибиотиков в лечении пациентов [12].

БЛА ликвора может быть измерена в автоматическом режиме с помощью ИФА-анализаторов и полученная информация дает возможность быстро и точно назначить режим рациональной антибиотикотерапии для конкретного клинического случая. К числу преимуществ тест-системы «БиоЛактам» относится небольшое время, необходимое для анализа (0,5-1 час) по сравнению с диско-диффузионным методом (от 24-72 часа), а также высокая воспроизводимость результатов [12].

Относительно высокая (более 20%) БЛА ЦСЖ соответствует (1,9-3,2 раза) вероятности неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии МЭ, что выражается в необходимости замены первоначально назначенной схемы лечения на антибиотики резерва, включая бета-лактамы препараты (карбапенемы, цефалоспорины IV-го поколения) и антибиотики второй линии из других фармакологических групп [12, 13].

Таким образом, определение уровня БЛА ликвора может позволить отследить тенденции изменения профиля резистентности к применяемым препаратам, а также правильно сделать выбор в сторону того или иного антибиотика для начала рациональной антибактериальной терапии, а в последующем, снизить вероятность развития осложнений, длительность лечения и его стоимость [12, 13].

Опираясь на вышеизложенное, можно утверждать, что в сложившейся ситуации от правильности назначения эмпирической антибактериальной терапии напрямую зависит успех в лечении, а показания к назначению определенной комбинации препаратов, в свою очередь, опираются на точное установление возбудителя в максимально короткие сроки, а также выяснение спектра резистентности патогена к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам [14]. При этом результаты определения уровня БЛА ликвора позволяют обоснованно назначать режим антибиотикотерапии МЭ, проводить своевременную коррекцию и прогнозировать ее эффективность.

**Цель** исследования. Установить роль *Acinetobacter spp.* в развитии гнойных менингоэнцефалитов, оценить уровень БЛА ликвора и провести анализ ее клинической значимости у нейрохирургических пациентов.

### Материал и методы

В нейрохирургическом стационаре УЗ «Витебская областная клиническая больница»

в 2010-2015 годах находились на лечении 52 пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой, опухолевыми новообразованиями головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения. Превалировали представители мужского пола — 45 (86,53%) человек. Медиана возраста мужчин составила 47 (39-55) лет, женщин (n=7) — 51 (43-59) год. Из 52 пациентов 43 (82%) были выполнены операции в связи с наличием острых и подострых субдуральных гематом, вдавленных переломов черепа, опухолей головного мозга и нетравматических внутримозговых кровоизлияний.

У всех пациентов (n=52) на 4-6 сутки нахождения в стационаре были выявлены клинические признаки развития воспалительных изменений оболочек головного мозга, которые включали общеинфекционный, гипертензионно-гидроцефальный синдромы и симптомокомплекс раздражения мозговых оболочек. В периферической крови отмечался лейкоцитоз —  $13,4 (11,2-15,8) \times 10^9/\text{л}$ , со сдвигом лейкоформулы влево: палочкоядерные нейтрофилы 9 (6-12)%, сегментоядерные нейтрофилы 76 (67-84)%, лимфоциты 11 (7-15)%, моноциты 4 (2-6)%, ускоренная СОЭ — 37,4 (23,8-51) мм/час. Температура тела пациентов была высокая —  $38,9^\circ\text{C} (37,8-40,1)$ , наблюдалась умеренная тахикардия 100-120 уд./мин.

Для диагностики МЭ исследовали ЦСЖ. Ликвор забирался при проведении диагностических спинномозговых пункций с измерением давления и отправлялся в клиническую лабораторию на общий анализ. При анализе учитывались стандартные для этих исследований показатели: цвет и прозрачность жидкости, содержание глюкозы, белка, хлоридов, клеточный состав.

Ликворное давление было повышено до 200 (180-230) мм вод.ст. Цвет варьировал от желтоватого до зеленого, но в большинстве случаев белесого. Консистенция и его прозрачность были обусловлены повышением содержания белка и клеток. Содержание белка находилось в пределах 1,15-28,9 г/л. При микроскопии количество лейкоцитов часто не поддавалось подсчету, в среднем составляло 5655 в 1 мкл, при этом во всех 100% случаях преобладали нейтрофилы.

Бактериологический анализ ликвора проводили в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница». Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнялась с помощью тест-систем на микробиологическом анализаторе АТВ Expression

и методом стандартных бумажных дисков (Becton Dickinson (США)). Для определения чувствительности использовали стрипы фирмы "bioMerieux": ATB STAPH — для стафилококков, ATB STREP — для стрептококков, ATB PSE — для псевдомонад.

Для оценки БЛА ликвора использовалась тест-система «Биолактам» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь, регистрационный номер Мн-7.115570-1011), предназначенная для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности в биологических субстратах.

В основе функционирования тест-системы лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда (нитроцефина) при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Бета-лактамазная активность оценивается в % распада стандартного количества используемого цефалоспориона, вносимого в пробу.

Статистический анализ был проведен пакетом прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) с расчетом частоты признака, 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ).

## Результаты

### Этиологическая структура МЭ

У 52 человек были выделены возбудите-

ли. Из 57 штаммов в 22 случаях была идентифицирована грамположительная флора, что составило 38,60% (95% ДИ: 25,56-51,63), в 35 случаях были выявлены грамотрицательные микроорганизмы — 61,40% (95% ДИ: 48,37-74,44).

Грамположительная флора была представлена 12 (21,05%, 95% ДИ: 10,14-31,97) штаммами представителями рода *Staphylococcus* и 10 изолятами — семейства *Streptococcaceae* (17,54%, 95% ДИ: 7,36-27,73).

Стафилококки включали *S. aureus* — 5 штаммов (8,77%, 95% ДИ: 1,20-16,34) и 7 возбудителей *S. epidermidis* (12,28%, 95% ДИ: 3,49-21,07).

Представители семейства *Streptococcaceae*: *Str. haemolyticus* — 2 штамма (3,51%), *Str. pneumoniae* — 3 штамма (5,26%), а также 5 изолятов (8,77%, 95% ДИ: 1,20-16,34) *Str. faecalis*.

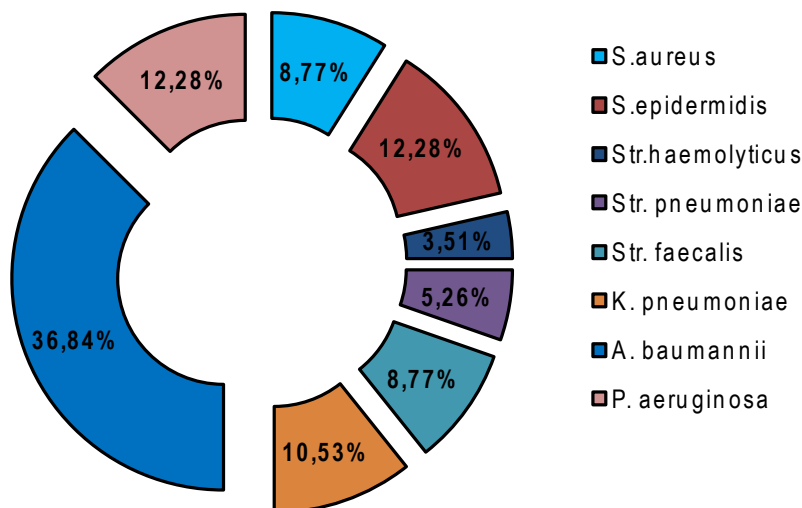
Патогенами из группы грамотрицательных бактерий являлись: представители семейства *Enterobacteriaceae*: 6 штаммов *K. pneumoniae* (10,53%, 95% ДИ: 2,53-18,74), 1 изолят *Cirrobacter* (1,75%) и НГОП — 28 изолятов (49,12%, 95% ДИ: 35,74-62,51). НГОП были представлены возбудителями: *A. baumannii* — 21 штамм (36,84%, 95% ДИ: 23,93-49,76) и 7 изолятов *P. aeruginosa* (12,28%, ДИ: 3,49-21,07). Спектр микробной флоры представлен на рис. 1.

### Бета-лактамазная активность ЦСЖ при гнойных МЭ

Оценка уровня БЛА ликвора выполнена 17 пациентам, минимальное значение составило 5,60%, максимальное — 78,29%, медиана БЛА — 41,82%, 95% ДИ: 27,22-56,44.

При МЭ у пациентов с грамположительными возбудителями (n=7) уровень БЛА ликвора был 30,89%, 95% ДИ: 8,98%-52,81%, с гра-

Рис. 1. Этиологическая структура гнойных менингоэнцефалитов



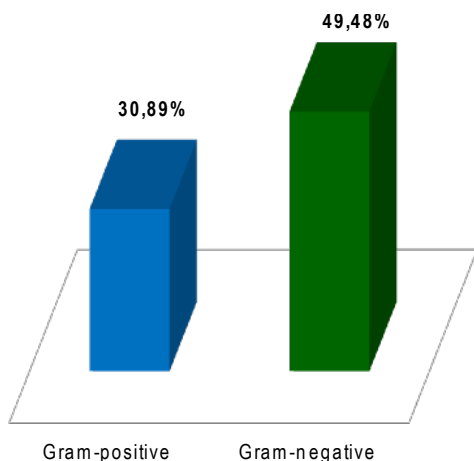


Рис. 2. БЛА ликвора в зависимости от строения клеточной стенки микроорганизма

мотрицательными микроорганизмами (n=10) – 49,48%, 95% ДИ: 27,99%-70,97%. (рис. 2.)

Следовательно, при грамотрицательных МЭ уровень БЛА ликвора более выраженный, чем при грамположительных возбудителях, что подтверждает способность грамотрицательных микроорганизмов вырабатывать бета-лактамазы [13].

В группе пациентов из 8 человек с подтвержденным МЭ *A. baumannii* значение БЛА ликвора составило 43,01%, 95% ДИ: 17,63%-68,49%. Уровень БЛА колебался в пределах от минимального выявленного уровня 5,60% до максимального – 77,26%. При этом активность выше 20% (пороговый уровень) отмечалась в 75% случаев МЭ.

По результатам 21 бактериологических по-

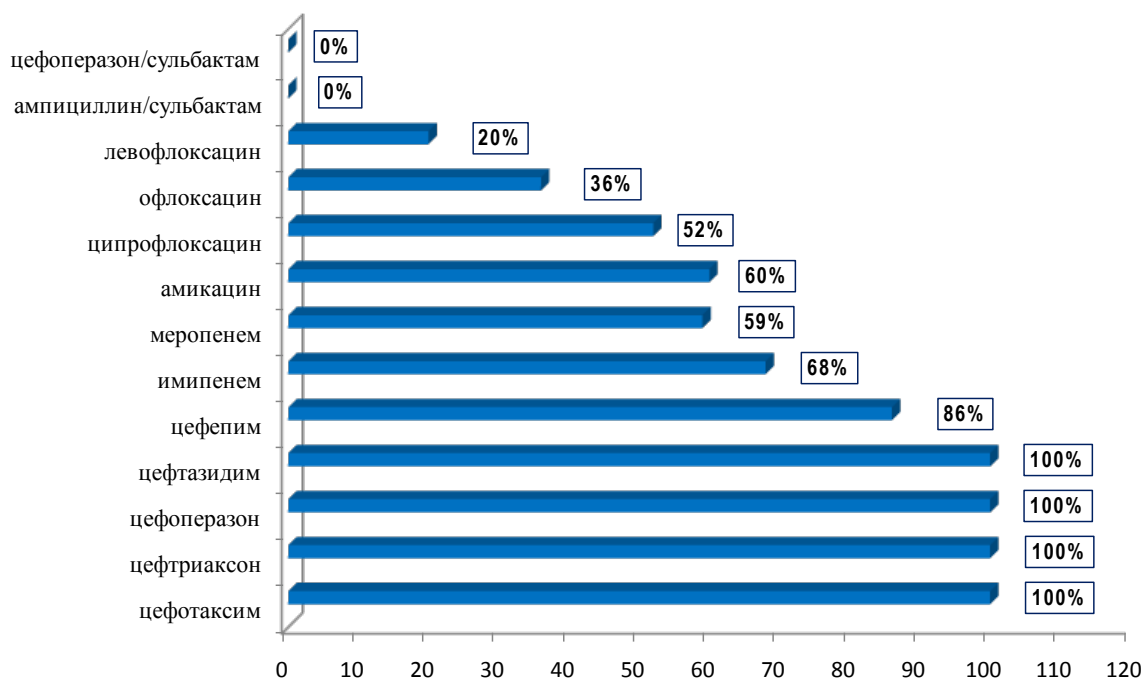
сева пациентов с МЭ при *A. baumannii* установлен высокий уровень резистентности к бета-лактамам антибиотикам: цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим – 100%, цефепим – 86%, имипенем – 68%, меропенем – 59%. Резистентность к другим группам составила: амикацин – 60%, цiproфлоксацин – 52%, офлоксацин – 36%, левофлоксацин – 20%, ампициллин/сульбактам – 0%, цефоперазон/сульбактам – 0%. (рис. 3)

При высоком уровне БЛА (выше 20%) резистентность к цефалоспорином III-IV поколений (цефепиму, цефоперазону, цефтазидиму, цефтриаксону) была 100%, к меропенему – 83%, имипенему – 100%, амикацину – 83%, офлоксацину – 66% цiproфлоксацину – 66%, левофлоксацину – 50%. Возбудитель оказался чувствительным только к ампициллин/сульбактаму в 100% случаев.

Устойчивость *A. baumannii* (n=6) к антибактериальным препаратам при высоких (>20%) показателях БЛА представлена на рисунке 4.

Таким образом, при уровне БЛА ликвора более 20% выделенные штаммы *A. baumannii* высокорезистентны к препаратам бета-лактамного ряда (цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам) – наиболее часто применяемым в стационаре, при этом переходящий уровень 20% БЛА ликвора является гарантом неудачи стартовой эмпирической терапии этими препаратами, что необходимо учитывать при составлении схем рациональной антибактериальной терапии.

Рис. 3. Резистентность *A. baumannii* (n=21) к антибактериальным препаратам



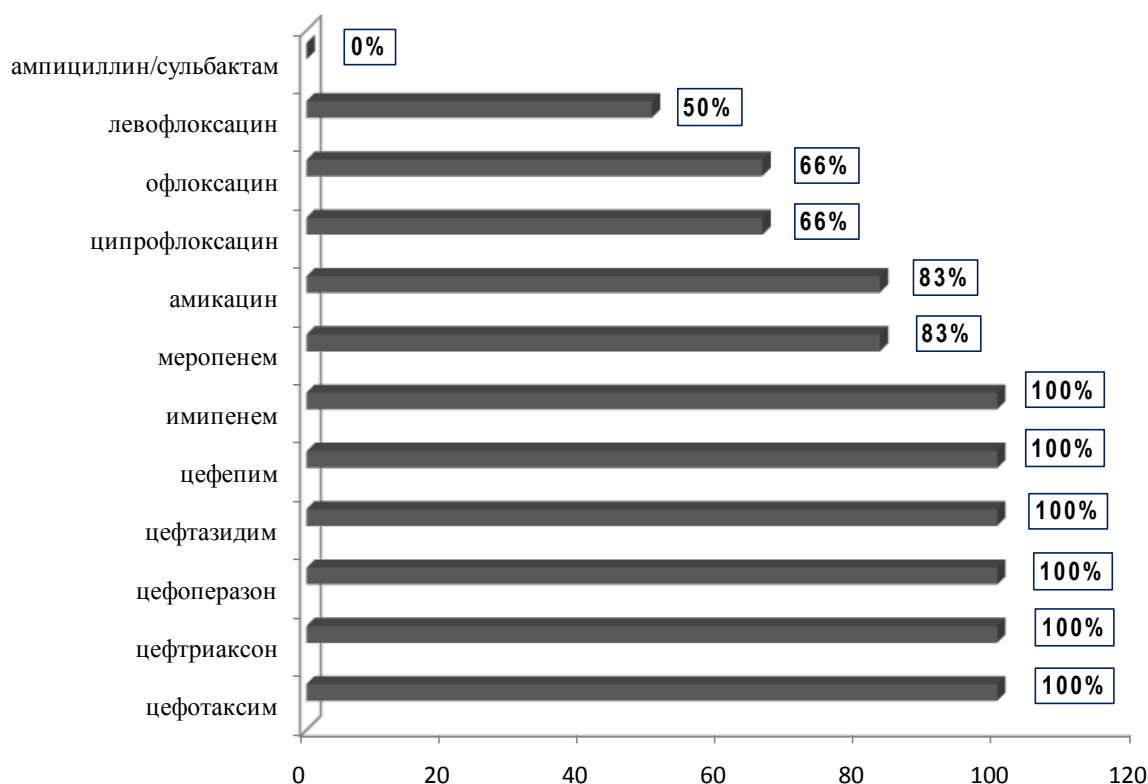


Рис. 4. Резистентность *A. baumannii* (n=6) к антибактериальным препаратам, при уровне БЛА >20%.

### Обсуждение

Наличие гематоэнцефалического барьера затрудняет проникновение в центральную нервную систему не только патогенных возбудителей, но и антибактериальных препаратов, что безусловно сказывается на результатах лечения пациентов с гнойным МЭ.

Рациональная антибактериальная терапия МЭ строится на основе выделенного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Мониторинг микробного пейзажа и резистентности основных групп возбудителей является также одним из важнейших аспектов оптимизации деэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии в нейрохирургической практики.

Полученные нами данные отражают общие тенденции развития гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов, в этиологической структуре которых в позднем послеоперационном периоде 61,4% случаев приходится на грамотрицательных возбудителей. При этом в 49,12% случаев главную роль играют представители НГОП. Доминирующим возбудителем МЭ является *A. baumannii*, подтвержденная частота встречаемости которого составляет 36,84%.

Регистрация биологической резистентности ликвора к бета-лактамам антибиотикам

позволяет количественно оценивать ее уровень и выявить группу лиц с высокой (более 20%) БЛА. Замена таким пациентам бета-лактамов препаратов первой линии на препараты резерва приведет к снижению летальности и сокращению срока госпитального этапа лечения данной категории лиц.

Наиболее эффективными антибактериальными препаратами для терапии вторичных грамотрицательных нозокомиальных МЭ у нейрохирургических пациентов являются ингибиторозащищенные аминопенициллины, фторхинолоны, карбапенемы и их комбинации.

### Выводы

1. Причиной развития гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов в позднем послеоперационном периоде в 61,40% случаев являются грамотрицательные возбудители.

2. Доминирующим возбудителем гнойных МЭ является *A. baumannii*, частота встречаемости которого составляет 36,84%. Патогенами из грамположительных микроорганизмов в 21,05% являются штаммы рода *Staphylococcus*, а в 17,54% — семейства *Streptococcaceae*.

3. Медиана БЛА ликвора при гнойных МЭ составляет 41,82%, 95% ДИ: 27,22-56,44. При МЭ с грамположительными возбудителями БЛА ликвора 30,89%, 95% ДИ: 8,98%-52,81%,



с грамотрицательными микроорганизмами — 49,48%, 95% ДИ: 27,99%-70,97%.

4. Уровень БЛА ликвора у пациентов с *A. baumannii* МЭ составляет 43,01%, 95% ДИ: 17,63%-68,49%. При этом активность выше порогового значения (20%) отмечалась в 75% случаев ацинетобактерных МЭ.

5. При высоком уровне БЛА (выше 20%) *A. baumannii* проявляет высокую резистентность к препаратам бета-лактамов группы — цефалоспоринов III-IV поколения и карбапенемам, фторхинолонам, что необходимо учитывать при назначении антибиотикотерапии.

6. Высокие показатели БЛА ликвора (выше 20%) являются гарантом значительной резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

#### Конфликт интересов отсутствует

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Старченко А. А. Руководство по клинической нейрореаниматологии / А. А. Старченко ; под общ. ред. В. А. Хилько. — 2-е изд. — М. : Бином, 2013. — 824 с.
2. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis / D. De Bels [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2002 Oct. — Vol. 144, N 10. — P. 989–95. doi: 10.1007/s00701-002-1001-y.
3. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures / S. Me. Clelland, S. Mc Clelland 3<sup>rd</sup>, W. A. Hall // *Clin Infect Dis.* — 2007 Jul 1. — Vol. 45, N 1. — P. 55–59.
4. Антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойных менингитов у нейрохирургических пациентов / К. М. Кубраков [и др.] // *Новости хирургии.* — 2013. — Т. 21, № 6. — С. 78–83.
5. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis / C. J. Chang [et al.] // *Microbiol Immunol Infect.* — 2010 Aug. — Vol. 43, N 4. — P. 301–309. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60047-3.
6. Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular Colistin and therapeutic dilemmas / E. Paramythiotou [et al.] // *Med Mal Infect.* — 2007 Feb. — Vol. 37, N 2. — P. 124–25. doi: 10.1016/j.jmedmal.2006.11.011.
7. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis / I. S. Kourbeti [et al.] // *Neurosurgery.* — 2015 May. — Vol. 122, N 5. — P. 1113–19. doi: 10.3171/2014.8.JNS132557.
8. Yang M. Nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: risk factors and their impact on patient outcomes and treatments / M. Yang, Z. Hu, F. Hu // *Future Microbiol.* — 2012. — N 7. — P. 787–93. doi: 10.2217/fmb.12.42.
9. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults / S. Briggs [et al.] // *Scand J Infect Dis.* — 2004. — Vol. 36, N 3. — P. 165–73. doi: 10.1080/00365540410027193.
10. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital / F. F. Tuon [et al.] // *Braz J Infect Dis.* — 2010 Sep-Oct. — Vol. 14, N 5. — P. 437–40. doi: 10.1016/s1413-8670(10)700 90-8.
11. Post-neurosurgical meningitis due to Colistin heteroresistant *Acinetobacter baumannii* / M. Moosavian [et al.] // *Microbiol.* — 2014. Oct. — Vol. 7, N 10. — P. 175–81. doi: 10.5812/jjm.12287.
12. Выявление продукции бета-лактамаз бактериями при помощи тест-системы «БиоЛактам» / В. М. Семенов [и др.] // *Вестн. ВГМУ.* — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 84–90.
13. Samaha-Kfoury J. N. Recent developments in -lactamases and extended spectrum -lactamases / J. N. Samaha-Kfoury, G. F. Araj // *BMJ.* — 2003 Nov 22. — Vol. 27, N 7425 — P. 1209–13.
14. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases / T. Tangden [et al.] // *J Clin Infect Dis.* — 2011 Jun. — Vol. 52, N 11. — P. 1310–16. doi: 10.1093/cid/cir197.

#### Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,  
УО «Витебский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра неврологии и нейрохирургии,  
тел. раб.: +375 212 22-71-94,  
e-mail: k-kubakov@yandex.ru,  
Кубраков Константин Михайлович

#### Сведения об авторах

Кубраков К.М., к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Витебский государственный медицинский университет».  
Семенов В.М., д.м.н., профессор, заведующий ка-

федрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет».  
Ковалева И.А., врач-интерн УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Поступила 16.06.2015 г.